

doi:10.11835/j.issn.1000-582X.2014.05.012

## 硝苯地平微乳的制备及其质量评价

罗平<sup>1</sup>, 罗丽<sup>1</sup>, 刘颖<sup>2</sup>

(重庆大学 化学化工学院, 重庆 400044)

**摘要:**硝苯地平难溶于水,生物利用度低,微乳作为难溶性药物的理想载体,可增大难溶于水药物的溶解性。将硝苯地平制备成微乳剂型,使其溶解性在一定程度上增大,其生物利用度也得到了提高。根据溶解在不同表面活性剂、助表面活性剂、油相中的硝苯地平的量及伪三元相图筛选硝苯地平微乳的处方,得出制备硝苯地平微乳的最佳质量配比为:乳化剂-OP/无水乙醇/油酸乙酯/水=27:13.5:4.5:55。所制得的微乳淡黄色、澄清、透明、流动性良好,加水稀释后在透射电镜下呈圆球形,平均粒径为 22.89 nm;经高速离心和留样观察,发现其外观、质量及粒径未发生明显变化,其稳定性良好。用该方法制得的硝苯地平微乳,其溶解度相对于水中提高了 700 多倍,且制备方法简单。

**关键词:**硝苯地平;微乳;伪三元相图;质量评价

**中图分类号:**R943

**文献标志码:**A

**文章编号:**1000-582X(2014)05-083-07

## Preparation and evaluation of nifedipine microemulsion

LUO Ping<sup>1</sup>, LUO Li<sup>1</sup>, LIU Ying<sup>2</sup>

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China)

**Abstract:** Nifedipine is poorly soluble in water and has low bioavailability. Microemulsion, which is the ideal carrier of difficult soluble drugs, can increase the solubility of drugs. The study prepares nifedipine into microemulsion type, and thus its solubility is increased and its bioavailability is improved to a certain extent. The formulation of nifedipine microemulsion is optimized via the pseudo-ternary phase diagram and the amount of nifedipine dissolved in different surface active agents, surfactants and oil phases. The optimized nifedipine microemulsion formulation consists of emulsifier OP, anhydrous ethanol, ethyl oleate and water with the weight ratio of 27 : 13.5 : 4.5 : 55. The prepared microemulsion is light yellow, clear, transparent and has good mobility. When the microemulsion is diluted by water, its shape is spherical under transmission electron microscopy with an average diameter of 22.89 nm. It shows good stability after high speed centrifuging and reserved sample, and also their content and diameter have no obvious change. The nifedipine microemulsion is easy to prepare by this method, and its solubility is improved more than 700 times.

**Key words:** nifedipine; microemulsion; pseudoternary phase diagram; quality evaluation

**收稿日期:**2013-12-10

**基金项目:**重庆市自然科学基金资助项目(CSTC, 2008BB7180);重庆大学研究生科技创新基金个人项目(CDJXS10220003)

**作者简介:**罗平(1966-),女,重庆大学副教授,博士,主要从事环境微生物及生物制药研究,(E-mail)cstpww@163.com。

硝苯地平(Nifedipine, NF), 化学名为 2,16-二甲基-4(2-硝基苯基)-1,4-二氢-3,5-吡啶二甲酸二甲酯。硝苯地平易溶于丙酮和二氯甲烷, 微溶于甲醇、乙醇和乙酸, 不溶于水<sup>[1]</sup>。其作为钙拮抗剂中的一种, 临床适用于抗高血压, 预防和治疗冠心病心绞痛等疾病<sup>[2-3]</sup>。并且随着研究的不断扩展深入, 硝苯地平的应用越来越广泛<sup>[4-9]</sup>。但其药物半衰期短, 个体差异性大, 难溶于水, 生物利用度低的特征在一定程度上制约了它的使用。据研究显示, 硝苯地平普通制剂具有 17% 的不良反应发生率, 选择一种合适的剂型, 使其治疗效果达到最佳并且减少毒副作用, 已成为广大患者的迫切需求。

微乳(Manoemulsion, ME)是由水相、油相、表面活性剂在适当的比例下自发形成的一种透明或者半透明的、低黏度的、各向同性且热力学稳定的油水混合体系。作为难溶性药物的理想载体<sup>[10]</sup>, 它具有毒性小、安全性高、制备简单, 使难溶于水的药物的溶解性增大, 提高易水解药物的稳定性的优点。鉴于此, 笔者成功地将硝苯地平制备成微乳剂型, 在优化油相、表面活性剂和助表面活性剂、水相配比的前提下, 也研究了硝苯地平的质量和稳定性, 使硝苯地平的溶解性增大, 提高其生物利用度。

## 1 仪器与试剂

表 1 相关仪器信息

名称	型号	厂家
TEM 透射电镜	ZEISS LIBRA200	
激光粒度分析仪	Nano ZS90 Zetasizer	Maivern 仪器有限公司, 英国
涡旋混合仪	XW-80A	海林市其林贝尔仪器制造有限公司
紫外可见分光光度计	T6 新世纪	北京谱析通用仪器有限责任公司
旋转粘度计	NXS-11A 型	成都仪器厂
高速离心机	TG-16	巩义市予华仪器有限责任公司

表 2 相关试剂的信息

名称	厂家	纯度级别
硝苯地平原料药	上海泰坦化学有限公司	分析纯
硝苯地平对照品	中国食品、药品检定研究院	分析纯
乳化剂 OP、无水乙醇	成都市科龙化工试剂厂	分析纯
吐温-80、二甲基硅油	成都市科龙化工试剂厂	分析纯
吐温-20	成都市科龙化工试剂厂	化学纯
油酸乙酯	上海精纯实业有限公司	分析纯
水		三蒸水

## 2 方法与结果

### 2.1 硝苯地平含量测定方法的建立

#### 2.1.1 吸收波长的选择

在波长为 200~400 nm 范围内对配制的 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的硝苯地平对照品无水乙醇溶液进行紫外光谱扫描, 得到该溶液在波长为 235 nm 处有最大吸收峰, 所以用紫外分光光度法对硝苯地平进行检测的波长为 235 nm。

### 2.1.2 绘制硝苯地平的标准曲线

向容量瓶(50 mL)中加入精密称取的 5.0 mg 硝苯地平标准品,稀释至刻度(溶剂是无水乙醇溶液),溶解完全,混合均匀;在 235 nm 处用紫外分光光度法进行测定,绘制标准曲线如图 1,曲线方程式为  $A=0.0639c+0.0132$ ,相关系数  $r=0.9996$ ,该方法重现性良好,回收率为 99.90%,日内误差 RSD 为 0.60%,日间误差 RSD 为 0.31%,符合方法学要求。

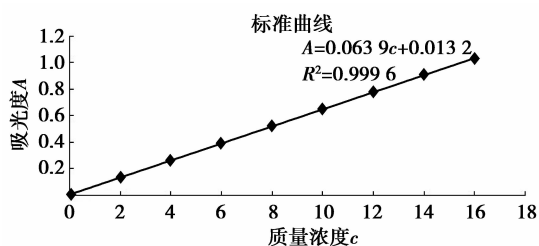


图 1 硝苯地平标准曲线

### 2.1.3 空白微乳紫外吸收波长扫描

在 25 mL 容量瓶中,加入溶质(空白微乳)10  $\mu$ L,稀释定容至刻度(溶剂是无水乙醇溶液),溶解完全,混合均匀,在 200~600 nm 波长范围内用紫外分光光度仪进行光谱扫描,见图 2。

实验结果表明:在波长 235 nm 处,按照处方所制备的空白微乳无吸收,空白微乳各成分不干扰检测硝苯地平的含量。因此,测定微乳中有多少硝苯地平,可以使用紫外分光光度法。

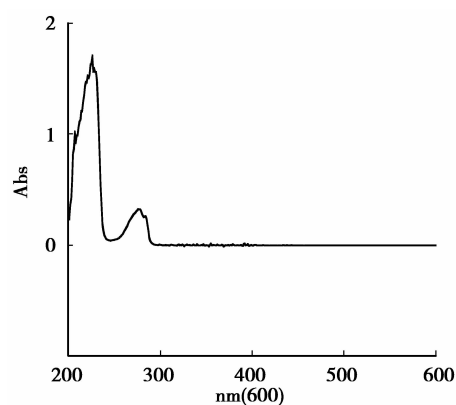


图 2 空白微乳紫外扫描图谱

## 2.2 微乳处方筛选

### 2.2.1 处方的初步筛选

取油相、表面活性剂、助表面活性剂各 5 mL,分别向其中加入过量的硝苯地平原料药,对其涡旋 30 min 之后,在 37  $^{\circ}$ C 恒温条件下振荡 24 h,之后在 4 000 r/min 条件下离心 10 min,最后取适量其上清液测定其溶解度,结果如表 3。

表 3 不同油相、表面活性剂、助表面活性剂中硝苯地平的溶解度

油相	溶解度/ ( $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	表面活性剂	溶解度/ ( $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	助表面活性剂	溶解度/ ( $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )
二甲基硅油	1.868 5	吐温-80	11.140 8	正丁醇	12.457 0
油酸乙酯	5.910 8	吐温-20	4.028 2	乙二醇	1.349 8
液体石蜡	0.969 5	卵磷脂	1.593 9	1,2 丙二醇	16.590 2
橄榄油	几乎不溶	乳化剂 OP	10.560 3	无水乙醇	21.435 4
				丙三醇	0.644 4

由表 1 可知硝苯地平分别在:油相(油酸乙酯),表面活性剂(吐温-80 和乳化剂 OP),助表面活性剂(无水乙醇)中所溶解的量相对较大,所以油酸乙酯、吐温-80 和乳化剂 OP、无水乙醇被初步选定为空白微乳的各相的基本成分。

### 2.2.2 空白微乳的伪三元相图的绘制

笔者采用加水滴定的方法绘制伪三元相图,测定方法见参考文献[11]。用等边三角形的一个边表示水相(W),其余两个边分别表示油相(O)和混合表面活性剂(S),用伪三元相图确定微乳区界限,选择微乳区的面积大小为主要评价指标,从而确定  $K_m$  值及各组分比例。

### 2.2.3 表面活性剂的选择

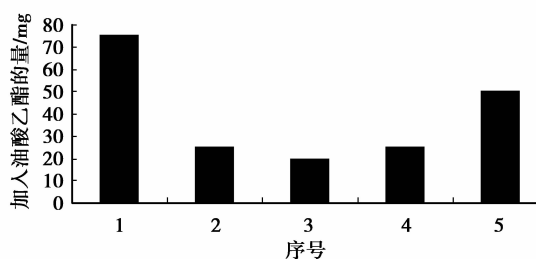
某些表面活性剂有较好的乳化能力,或与油相具有较好的亲和性,即是表面活性剂对油相的乳化能力及配伍变化<sup>[12]</sup>。本实验是单独用不同表面活性剂(不加入助表面活性剂)的水溶液,逐滴加入油相,直至澄清

透明,从而确定表面活性剂,结果见图 3。

结果表明,当表面活性剂为乳化剂 OP 时,为使其变澄清而加入的油酸乙酯的量最大,即是乳化剂 OP 与油酸乙酯具有最好的亲水性,故空白微乳的基本处方中表面活性剂选择使用乳化剂 OP。

#### 2.2.4 $K_m$ 对微乳的影响

选择乳化剂-OP+无水乙醇+油酸乙酯+水作为微乳体系,分别选用  $K_m=1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1$ , 在  $25\text{ }^\circ\text{C}$  条件下,采用加水滴定法绘制伪三元相图,结果见图 4。结果表明:在乳化剂-OP+无水乙醇+油酸乙酯+水体系中,伪三元相图中的微乳区域是随着  $K_m$  的增大而逐渐增大的,并且会产生凝胶现象。当  $K_m=2:1$  时与  $K_m=3:1$  时的微乳区域相差不大,表面活性剂是微乳的必要组分之一,大多数表面活性剂都能在不同程度上刺激人体的胃肠道,从其刺激性来看,微乳中表面活性剂的含量比应越小越好。但当微乳中表面活性剂的质量比越小时,该微乳的耐稀释能力也随之越来越弱,同时该微乳也越来越不稳定,同时考虑微乳中表面活性剂的质量比及其稳定性,最终选取  $K_m$  为  $2:1$ 。



1. 乳化剂 OP; 2. 乳化剂 OP:吐温-80=2:1;  
3. 乳化剂 OP:吐温-80=1:1;  
4. 乳化剂 OP:吐温-80=1:2.5. 吐温-80  
图 3 不同表面活性剂与油酸乙酯的配伍变化

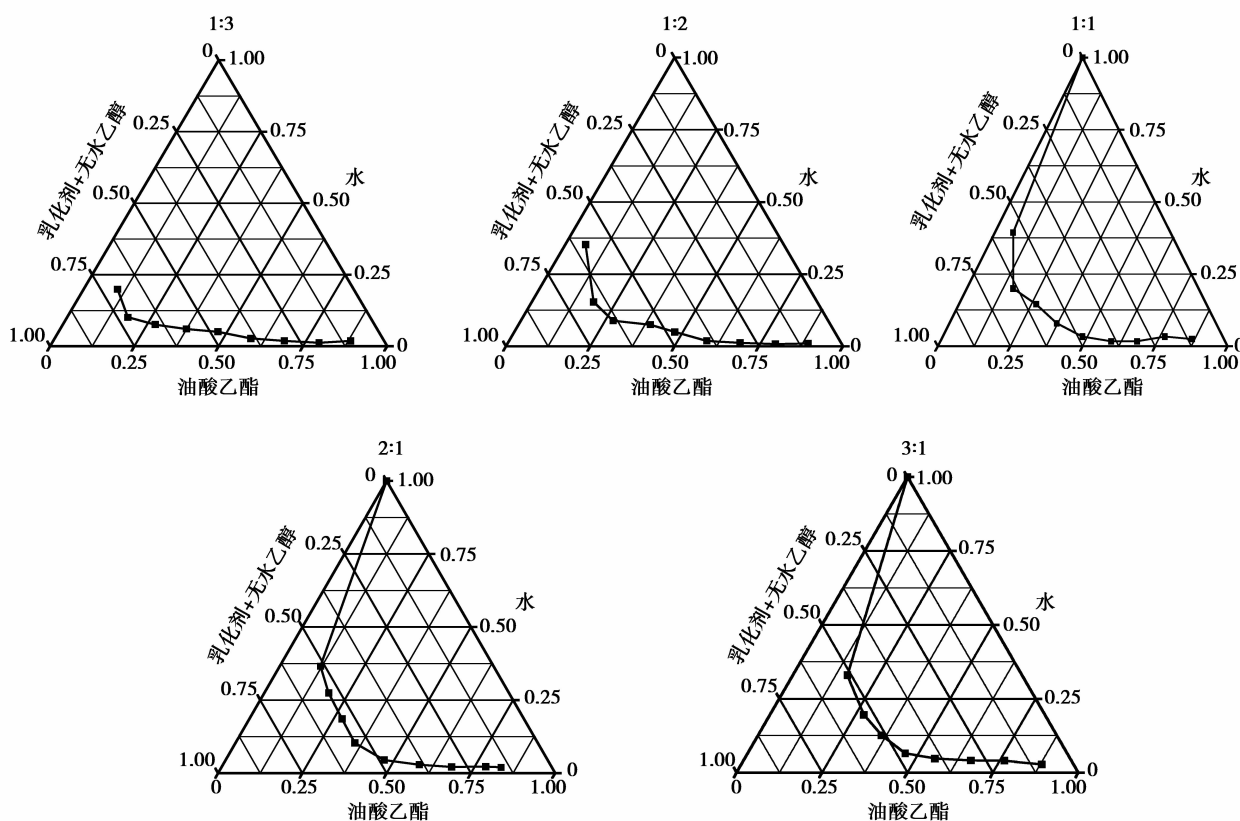


图 4 不同  $K_m$  值的伪三元相图

#### 2.2.5 温度对微乳形成的影响

考察温度对伪三元相图的影响:在温度分别是  $25\text{ }^\circ\text{C}$ 、 $40\text{ }^\circ\text{C}$  和  $60\text{ }^\circ\text{C}$  下,绘制( $K_m=2:1$ )乳化剂-OP+无水乙醇+油酸乙酯+水体系的伪三元相图,如图 5 所示。

由图 5 所示的伪三元相图可以得到的结论是:伪三元相图中的微乳区域是随着温度的增加而有所增大的,但微乳的稳定性和药物含量在高温下有所降低,所以本研究制备微乳的温度条件是室温。



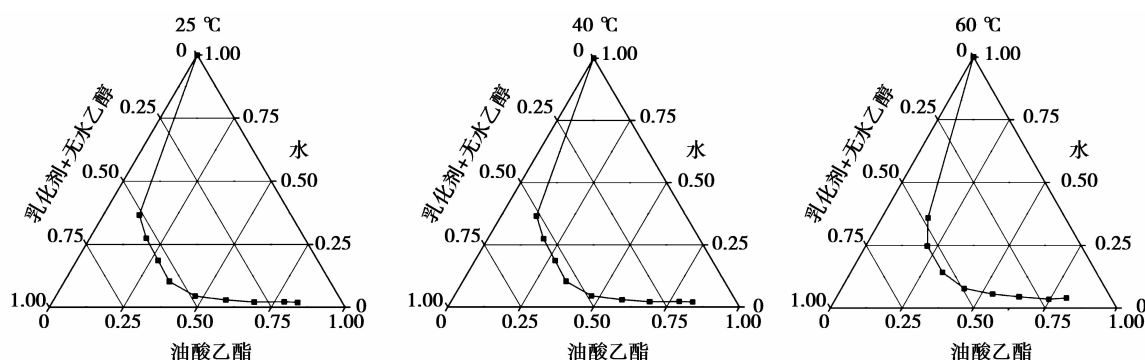


图5 不同温度时的伪三元相图

### 2.3 空白微乳中的含水量对其载药量的影响及确定最优处方

在上述实验的基础上通过考察空白微乳的不同含水量对其载药量的影响,从而优选出制备微乳所应选的含水质量百分比。结果如图6所示。

结果表明,随着含水量的逐渐增加,微乳中所能溶解的药物量越来越少。但在45%~60%区间内其减少的趋势相对不那么陡急,考虑到微乳应具有良好的流动性及一定的药物溶解度,确定空白微乳处方的各相之间的质量比为为乳化剂OP/无水乙醇/油酸乙酯/水=27:13.5:4.5:55。

### 2.4 载药微乳的制备

在具塞锥形瓶中加入27 g 乳化剂OP、13.5 g 无水乙醇、4.5 g 油酸乙酯,缓慢滴加处方量的水的同时使用磁力搅拌器进行搅拌,即得空白微乳。加入过量的硝苯地平原料药于新配置的空白微乳中,磁力搅拌器上搅拌20 min,取出,放冷,在4 000 r/min 条件下离心,其上清液即为硝苯地平微乳。

### 2.5 硝苯地平微乳的质量评价

#### 2.5.1 外观和形态

按照所选处方制备出的微乳从外观上看是淡黄色的,流动性良好,澄清透明的乳液。在TEM下观察所制备的微乳形态,见图7,所制微乳呈大小均匀的圆球型。

#### 2.5.2 硝苯地平微乳类型的鉴别

微乳类型的鉴别有染色法<sup>[13]</sup>离心法<sup>[14]</sup>和电导率法<sup>[15-16]</sup>。

本研究采用染色法,结果苏丹红明显慢于亚甲基蓝在微乳中的扩散速度,表明水包油(O/W)型是所制备的微乳类型。

#### 2.5.3 硝苯地平微乳的粒径分析

是否已形成微乳的绝对标准是用粒径来衡量的,粒径的分布是评价所制备的微乳是否稳定的最重要性质之一<sup>[17]</sup>。当粒径在1~100 nm之间的液滴所形成的乳液才是微乳。

用激光粒度分析仪测定稀释5倍之后的硝苯地平微乳的粒径大小。由图8可知其平均粒径为22.89 nm,其中多分散指数(PDI)为0.128,表明所制得的硝苯地平微乳的粒度分布均匀。

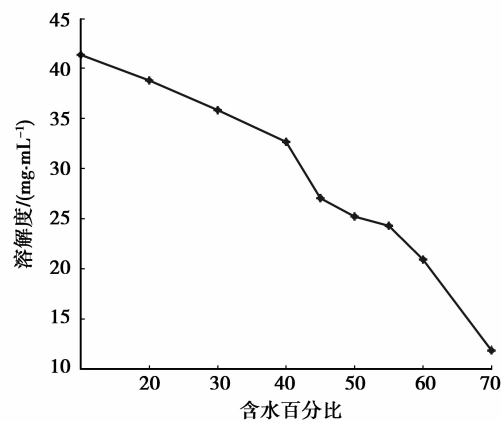


图6 含水量对微乳载药量的影响

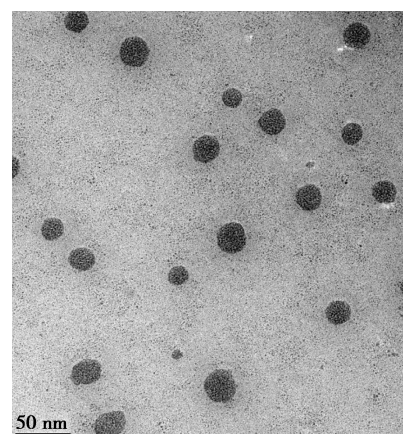


图7 硝苯地平微乳稀释5倍后(×25 000)的透射电镜照片

	Diam.(nm)	% Number	% Width(nm)
Z-Average(d.nm): 22.89	Peak 1: 8.413	100.0	1.635
Pdi: 0.128	Peak 2: 0.000	0.0	0.000
Intercept: 0.932	Peak 3: 0.000	0.0	0.000
Result quality: Refer to quality report			

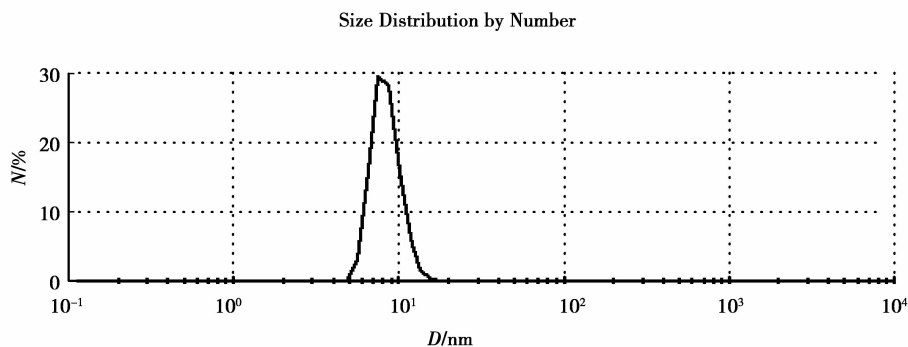


图 8 硝苯地平微乳的粒径分布

#### 2.5.4 硝苯地平微乳含量测定

向 25 mL 容量瓶中加入 100  $\mu$ L 溶质,即新制备的微乳;加溶剂稀释定容至刻度(溶剂是无水乙醇溶液),溶解完全、混合均匀,在 235 nm 处用紫外分光光度仪测定载药微乳的吸光度(A),从标准曲线方程  $A = 0.0639c + 0.0132$  计算出微乳中硝苯地平的含量。

计算得出硝苯地平微乳的载药量为 7.7778 mg/mL。

#### 2.5.5 硝苯地平微乳的稳定性考察

在 10 000 r/min 条件下,用高速离心机离心半小时硝苯地平微乳,观察离心后的微乳性状。观察得出:离心后的硝苯地平微乳颜色未发生变化,依旧是流动性良好、澄清透明的乳液,也无分层等现象发生。

放置两个月后,同样条件下离心同样时间,澄清透明、流动性良好,无分层等现象发生。测得其粒径为 23.07 nm,载药量为 7.7769 mg/mL。

综上所述,硝苯地平微乳的稳定性良好。

### 3 结 论

1)本研究初步筛选出制备硝苯地平微乳的基本处方是基于硝苯地平在油相、表面活性剂、助表面活性剂中的溶解度,进一步筛选出其处方是根据伪三元相图,优化处方则是以黏度及载药量为指标。得到硝苯地平微乳的最佳质量(m)配比为:乳化剂-OP:无水乙醇:油酸乙酯:水=27:13.5:4.5:55。

2)评价所制得的硝苯地平微乳的质量:制备的微乳性状良好、质量稳定、平均粒径为 22.8 nm。

3)硝苯地平在水中溶解度为 11  $\mu$ g/mL,将其制备成微乳制剂后,其溶解度提高到了 7.7778 mg/mL。这一实验结果表明提高其生物利用度的可能性较大,并且也能为研制出硝苯地平的药物新剂型提供相应的参考信息。

#### 参考文献:

- [1] 国家药典委员会. ZBBZH/ZY/2-2010 中华人民共和国药典二部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010.
- [2] 刘敏,温成泉. 硝苯地平在非心血管系统疾病中的应用[J]. 首都医药,2000,7(9):10.  
LIU Min, WEN Chengquan. The application of nifedipine in the disease of non-cardiovascular system [J]. Cap Med, 2000, 7(9):10.
- [3] Jacobus L, Voko Z, Poole-Wilson P A, et al. Blood pressure reduction in stable angina by nifedipine was related to stroke and heart failure reduction but not to coronary interventions [J]. Journal of Clinical Epidemiology, 2007, 60(7):720-726.

- [4] Guo Y Z, Dai J N, Qian G, et al. Determination of nifedipine in human plasma and its use in bioequivalence study [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2007, 341(1/2): 91-96.
- [5] Garbacza G, Golkea B, Wedemeyer R S, et al. Comparison of dissolution profiles obtained from nifedipine extended release once a day products using different dissolution test apparatuses [J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2009, 38(2): 147-155.
- [6] Fernandes M I, Gaio E J, Susin C, et al. Effect of nifedipine on gingival enlargement and periodontal breakdown in ligature-induced periodontitis in rats [J]. *Archives of Oral Biology*, 2010, 55(7): 523-529.
- [7] Cao R Q, Cui J H, Park J B, et al. Effect of food components and dosing times on the oral pharmacokinetics of nifedipine in rats [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010, 396(1/2): 39-44.
- [8] Juon A M, Kuhn-Velten W N, Burkhardt T, et al. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system(GITS) as an alternative to slow-release for tocolysis-Tolerance and pharmacokinetic profile [J]. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2008, 140(1): 27-32.
- [9] Bornstein J, Tuma R, Farajun Y, et al. Topical nifedipine for the treatment of localized provoked vulvodynia: a placebo-controlled study [J]. *The Journal of Pain*, 2010, 11(12): 1403-1409.
- [10] 寇欣. 微乳给药系统的研究进展 [J]. *天津药学*, 2005, 17(6): 49-52.  
KOU Xin. The research progress of microemulsion drug delivery system [J]. *Tianjin Pharmacy*, 2005, 17(6): 49-52.
- [11] Li H, Weisan P, Li J Y, et al. Preparation and evaluation of microemulsion of vinpocetine for transdermal delivery [J]. *Die Pharmazie*, 2004, 59(4): 274-278.
- [12] Kwakami K, Yoshikawat T, Moroto Y, et al. Microemulsion formulation for enhanced absorption of poorly soluble drugs I. Prescription design [J]. *Journal of Controlled Release*, 2002, 81(1/2): 65-74.
- [13] Ho H, Hsiao C C, Sheu M T. Preparation of microemulsion using polyglycerol fatty acid esters as surfactant for the delivery of protein drugs [J]. *Journal of Pharm. Sci.*, 1996, 85(2): 138-143.
- [14] Scchechter R S. *Microemulsion and related systems* [M]. New York: Marcel Dekker, 1998.
- [15] 梁文平. *乳状液科学与技术基础* [M]. 北京: 科学出版社, 2001.
- [16] Mehta S K, Bala K, et al. Tween-based microemulsions: a percolation view [J]. *Fluid Phase Equilibria*, 2000, 172(2): 197-209.
- [17] Charman S S, Charman W N, Rogge M C. Self-emulsifying drug delivery system: formulation and biopharmaceutic evaluation of an investigation lipophilic compound [J]. *Pharmaceutical Research*, 1992, 9(1): 982-993.

(编辑 张 苹)